

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE FRIEDMAN-A. BROUHA : A PROPOS DE 1.500 OBSERVATIONS

Travail de la Clinique Gynécologique de l'Hôtel-Dieu de Marseille

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le Janvier 1940

PAR

GEORGES RANCE

Né le 24 Janvier 1915, à NICE (A.-M.)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

DIPLOMÉ DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE DE MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. E. VAYSSIÈRE, <i>Président</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		MOSINGER,		
		P. MOIROUD,		
		J. FIGARELLA,		
		J. CHOSSON,		

MARSEILLE
Imprimerie Ant. GED
48, rue Paradis

1940

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
De la Réaction de Friedman - A. Brouha :
A propos de 1.500 Observations

Travail de la Clinique Gynécologique de l'Hôtel-Dieu de Marseille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE FRIEDMAN-A. BROUHA : A PROPOS DE 1.500 OBSERVATIONS

Travail de la Clinique Gynécologique de l'Hôtel-Dieu de Marseille

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le Janvier 1940

PAR

GEORGES RANCE

Né le 24 Janvier 1915, a NICE (A.-M.)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

DIPLOMÉ DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE DE MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. E. VAYSSIÈRE, *Président*

MOSINGER,

P. MOIROUD,

J. FIGARELLA,

J. CHOSSON,

Assesseurs

MARSEILLE
Imprimerie Ant. GED
48, rue Paradis

1940

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER.

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} GEORGE

Professeurs :

Anatomie	CORSY
Anatomie pathol. et Pathol. expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	VIGNE
-------------------------------	-------

Agréés en exercice

MM. PIERI	MM. POINSO	MM. FIGARELLA	MM. CHOSSON
JAYLE	DUBOULOZ	SALMON	IMBERT
MOIROUD	SAUTET	PAILLAS	AUDIER
CARCASSONNE	BALANSARD	ARNOUX	DOR
BERTHIER	BRAHIC	DELPHAUT	RECORDIER

Chargés des fonctions d'agréé

Chimie médicale	DERRIEN
-----------------------	---------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Médecine du travail	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	QUINTARET
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacie chimique	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT



A MA MERE ET A MON PERE

Faible témoignage d'amour filial et de
profonde reconnaissance.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur E. VAYSSIÈRE

Professeur de Clinique Obstétricale

Qui a consenti à nous faire le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse. Témoinage de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MOSINGER

Professeur de Médecine Légale

Expression de respectueuse gratitude
pour avoir bien voulu faire partie de
notre jury.

Monsieur le Professeur agrégé P. MOIROUD

Chirurgien des Hôpitaux

Nous sommes heureux de le compter
parmi nos juges. Nous lui en exprimons
toute notre gratitude.

A NOTRE MAITRE

Le Professeur agrégé J. FIGARELLA

Chirurgien des Hôpitaux

Qui nous a enseigné, avec son élégance
toute personnelle, la gynécologie.
Témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur agrégé J. CHOSSON

Qui a bien voulu accepter de faire
partie de notre jury. Nous l'en remercions.

A MON TRES CHER AMI

Le Docteur V. DONNET

Chef de Clinique à la Faculté

Assistant de Physiologie

Qu'il trouve ici toute la reconnaissance que je lui dois pour avoir inspiré cette thèse et ma profonde admiration pour l'exemple de travail qu'il m'a toujours donné.

A MES MAITRES DES HOPITAUX :

Monsieur le Doyen honoraire L. IMBERT

Monsieur le Professeur OLMER

Monsieur le Professeur CHAUVIN

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

A Monsieur le Professeur AUBARET

A Monsieur le Professeur agrégé BRAHIC

A Monsieur le Professeur agrégé FIGARELLA

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

« L'agression permanente » que détermine l'œuf in utero s'accompagne, au milieu d'un véritable « bouleversement hormonal » de la présence dans l'organisme de substances quasi-spécifiques de la gestation.

La connaissance de ces hormones et la facilité relative avec laquelle certains processus biologiques permettent de les déceler, ont rendu à jamais caduque la célèbre phrase de Van SWIETEN : « Rien ne met plus en péril la réputation du médecin que la question du diagnostic de la grossesse ».

Cette « question » est, en effet, définitivement réglée, car il existe peu de réactions de laboratoire qui donnent un pourcentage de résultats exacts aussi élevé que « l'injection d'urine à la lapine ».

Ce travail est donc un plaidoyer ardent en faveur de la réaction de FRIEDMAN - A. BROUHA. Mais les résultats remarquables publiés de tous côtés ne montrent-ils pas que, depuis longtemps déjà, la cause est entendue ?

Les 1.500 observations qui constituent la base de notre travail, représentent le chiffre approximatif des diagnostics biologiques qui furent pratiqués à la Clinique Gynécologique de l'Hôtel-Dieu depuis 1933.

Ce recul important et le nombre de cas observés autorisent, croyons-nous, cette tentative de synthèse...

Lors de notre récent passage à la clinique, il nous a été possible, avec les conseils de V. DONNET, de nous

familiariser avec ce mode d'exploration et d'apporter ainsi une petite contribution personnelle au magnifique édifice en voie de construction.

Monsieur le Professeur VAYSSIÈRE et Monsieur le Professeur agrégé FIGARELLA nous ont autorisé à faire état des multiples documents accumulés depuis six ans : nous les en remercions vivement.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Notre intention n'est pas de reprendre en détails, la longue suite de travaux consacrés à cette question. Nous voudrions simplement « jalonner » la route qui devait conduire au test universellement adopté aujourd'hui.

Trois dates méritent de retenir notre attention : 1910-1927-1931.

En 1910, ABDERHALDEN à la suite de travaux bien connus, put proposer la première méthode vraiment scientifique de diagnostic de grossesse. Il basait sa technique sur la présence dans le sang de femmes enceintes, de certains « ferments de défense » : des diastases protéolytiques spécifiques des albumines placentaires, le placenta se comportant comme une albumine étrangère.

L'existence de ces ferments est mise en évidence par deux méthodes : la méthode optique, la méthode de dialyse, qui fut surtout utilisée.

Mais à l'étude, on s'aperçut bien vite qu'il ne s'agissait pas, d'ailleurs, d'une réaction spécifique. Elle est, de plus, d'une technique très délicate, réclamant de la part de l'opérateur une très grande minutie. Aussi conçoit-on, malgré les efforts de quelques auteurs persévérants, que la méthode fut à peu près abandonnée par tous.

En 1927, ASCHEIM et ZONDEK découvrirent ce test qui fut « d'emblée excellent » (J. MABILEAU).

S'il fut modifié par de nombreux auteurs dans sa réalisation pratique, « d'emblée », les conditions requises pour un test de grossesse étaient satisfaites. On sait comment les auteurs allemands furent amenés à faire leur découverte.

Reprenant les expériences de LONG et EVANS qui avaient trouvé que les injections intra-péritonéales d'*extraits* de lobe antérieur d'hypophyse amenaient la formation de corps jaunes, ASCHEIM et ZONDEK montrèrent que l'implantation de menus fragments d'hypophyse chez la souris impubère déclenchait le rut en 60 heures et une triple réaction ovarienne qu'ils décriront comme suit :

Réaction I : Maturation folliculaire avec apparition d'oestrus.

Réaction II : Follicules hémorragiques.

Réaction III : Apparition de corps jaunes.

ASCHEIM se rappelant alors l'hyperplasie, bien connue de l'hypophyse au cours de la grossesse, admit qu'elle *pouvait être* en rapport avec une hyperactivité glandulaire. Dans ce cas, on devait découvrir des « substances gonadotropes dans le sang et les tissus des femmes enceintes » : c'est ce que l'expérience vérifia.

La présence de cette hormone dans les urines *pendant toute la grossesse a amené* ASCHEIM à l'utiliser pour le diagnostic biologique de la gestation.

Cette origine hypophysaire est, maintenant, discutée : on admet plus volontiers que le trophoblaste sécrète les Prolans. Toutefois, si l'hypothèse d'ASCHEIM n'a pas été vérifiée en totalité, elle conduisit cependant à l'une des plus importantes découvertes des temps modernes.

En 1931, enfin, FRIEDMAN et M^{lle} A. BROUHA proposèrent de substituer la lapine au rat ou à la souris. Cette modification rendit la technique plus simple, à la portée de tout praticien. La lecture de la réaction est facile,

macroscopique. L'utilisation de cet animal permet enfin de développer la notion de « réactions quantitatives » dont l'importance n'est plus aujourd'hui à démontrer et qui s'implantèrent définitivement après les recherches de BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS, CHOSSON et DONNET, BOURG, etc..

C'est donc le « test lapine » que nous envisagerons surtout au cours de notre étude.

Nous laisserons délibérément de côté les méthodes biologiques et chimiques ; les modifications hématologiques : on ne peut, en pratique, leur accorder aucune valeur diagnostique.

Nous allons donc passer très rapidement en revue les autres techniques basées sur l'influence des hormones sur le tractus génital mâle et femelle, pour nous arrêter longuement sur la réaction de FRIEDMAN - A. BROUHA.

REACTIONS HORMONALES DIVERSES

Rappelons tout d'abord la technique employée par ASCHEIM et ZONDEK chez la souris femelle impubère. Les injections sont faites au rythme suivant : deux le premier jour, trois le deuxième, une le matin du troisième jour.

Cinq animaux sont injectés, à des doses variant de 0,20 cc. à 0,40 cc. Les animaux sont sacrifiés le matin du cinquième jour.

La réaction est positive lorsque l'examen des ovaires montre des follicules hémorragiques ou des corps jaunes. La réaction est constante à partir du 15^e jour, donne 99 % de résultats exacts. Son seul inconvénient réside dans l'attente des résultats : 5 à 6 jours. La difficulté d'élevage de la souris lui a fait, par quelques-uns, préférer la rate : la réaction princeps est alors devenue

celle de BOURG et PROBSTNER. Mais, comme pour la précédente, la lecture, là aussi, ne peut se faire avant le même laps de temps.

BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET se sont adressés, eux, à la souris mâle. Cela se conçoit puisqu'il est maintenant établi que les hormones gonadotropes sont ambossexuelles.

La réaction positive se caractérise, dans ce cas, par le gonflement considérable des vésicules séminales gorgées d'une sécrétion liquide blanchâtre. On contrôle d'ailleurs cette réaction « de visu » par la pesée des vésicules séminales.

D'autres animaux ont été proposés : *le cobaye mâle, la chatte, le hérisson*. Ces méthodes étant sans application pratique.

Une dernière venue semble l'emporter sur toutes par la précocité de la réponse : c'est *le test xénopus*. La femelle de ces crapauds n'ovule jamais sans la présence du mâle. Les animaux sont conservés dans des bacs, à une certaine température. La méthode consiste à injecter 2 cc. d'urine dans les sacs lymphatiques ou 1 cc. d'*extrait* urinaire correspondant à 10 cc. d'urine. La réponse est donnée en six à huit heures, quelquefois plutôt. C'est là un résultat remarquable ; il ne semble pas malheureusement qu'on puisse, avec cette technique, évaluer le taux de la concentration hormonale. Or il n'est pas douteux que c'est là vers quoi doivent tendre les méthodes de diagnostic biologiques de la gestation.

Signalons en terminant, et sans avoir la prétention d'être complet : la réaction de L. BINET, J. VERNE et M^{lle} LUXEMBOURG, basée sur la propriété de l'urine de femme enceinte de faire dilater les mélanocytes des écailles du cyprin.

— La réaction pupillaire de BERCOVITZ, elle consiste à prélever 1 cc. de sang dans la veine du pli du coude

à l'aide d'une seringue déjà remplie de 2/10^e de cc. d'une solution de citrate de soude à 10 %. On instille une à deux gouttes de mélange dans le cul-de-sac conjonctival. La réaction est positive lorsqu'on note l'apparition de myosis ou de mydriase relatifs après deux minutes d'attente, persistant pendant cinq minutes environ, aisément constatables par comparaison avec l'œil témoin.

— Enfin le test cutané de GILFILLAN et GREGG. Il consiste à faire une injection intradermique d'hormone gonadotrope à la face antérieure de l'avant-bras. Si la femme est enceinte, aucune réaction ne se produit ; dans le cas contraire, on voit survenir autour du bouton dermique une couronne érythémateuse. Les résultats obtenus sont assez inconstants.

CHAPITRE II

LA REACTION DE FRIEDMAN - A. BROUHA

C'est sans nul doute celle qui répond le mieux aux besoins de la clinique. Pour en comprendre le mécanisme, il n'est pas sans intérêt de rappeler quelques notions de physiologie génitale.

A. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.

Le rôle primordial de l'hypophyse a été entrevu, d'abord par les cliniciens. Les recherches expérimentales de ces dernières années en ont confirmé l'importance et précisé le mécanisme. Hypophyse et appareil génital forment un tout que L. BROUHA a bien individualisé : le système hypophyso-génital.

Des recherches confirmées par de nombreux expérimentateurs ont montré que l'hypophysectomie entraîne un arrêt du cycle ovarien : l'hypophyse et, plus exactement, son lobe antérieur, est donc bien le « moteur sexuel primaire ».

L'ovaire, par contre, est comparable à un relai et sa sécrétion est déclenchée par certains facteurs hypophysaires. A son tour, l'ovaire ainsi « activée », préside aux modifications du tractus génital sous-jacent. Ce mécanisme global étant esquissé, il nous reste à envisager :

A. — Les hormones en présence et leur action au cours du cycle.

B. — Celle qui caractérise la gestation.

Il nous faut donc très schématiquement rappeler en quoi consiste le cycle ovarien. On lui décrit schématiquement deux phases :

a) La première, encore appelée phase folliculinique, est caractérisée anatomiquement par la maturation d'un follicule de DE GRAAF.

Spontanément ou à la suite d'un coït, le follicule mûr se rompt : c'est l'ovulation. Alors survient :

b) La deuxième phase : ou phase lutéinique, caractérisée par la transformation des cellules de la granulosa, jusqu'ici « éléments d'attente » (MORICARD) en une glande endocrine nouvelle : le corps jaune. La vie du corps jaune dépend maintenant de la vie de l'ovule : si celui-ci est fécondé, le corps jaune persiste ; si l'ovule dégénère, le corps jaune à son tour regresse et un nouveau cycle recommence.

A) *Les hormones en présence* : leur action au cours du cycle.

1. *Hormones hypophysaires.* — Elles seraient au moins au nombre de deux : ce problème concernant l'unicité ou la dualité de ces facteurs n'ayant pas encore reçu une solution définitive.

Dès leurs premières recherches, ASCHEIM et ZONDEK en décrivaient deux : c'étaient les Prolans qu'ils différenciaient en Prolan A et B. Le premier agit au cours de la phase folliculinique et déclenche la maturation du follicule primordial ; le deuxième transformerait les cellules de la granulosa en cellules lutéiniques. Nous reviendrons plus loin sur ces hormones hypophysaires.

2. *Hormones ovariennes.* — Elles sont au nombre de deux :

a) La folliculine, schématiquement sécrétée pendant la première phase du cycle, fait *proliférer* l'endomètre et le reconstitue.

b) La lutéine agissant sur cette muqueuse sensibilisée, la fait sécréter.

3. — *L'ovulation*. — Le mécanisme intime de l'ovulation a donné lieu à de nombreuses théories. Nous y revenons, car les travaux modernes ont appris qu'un facteur hormonal hypophysaire était un élément indispensable pour qu'ait lieu cette rupture de l'ovissac. C'est ainsi que l'injection de Prolan A n'entraîne pas la rupture du follicule ; le Prolan B par contre, provoque à la fois l'ovulation et la lutéinisation.

B. — Ayant ainsi très rapidement placé ces divers éléments dans leur cadre respectif, il nous faut nous demander quelle est de ces différentes hormones celle qui caractérise la gestation.

I. - *La folliculine*. — Qualitativement, elle ne peut servir à différencier la gravidité, puisqu'on la décèle très facilement au cours du cycle génital. Le dosage biologique se heurte à des difficultés pratiques. Seule, une méthode physique donnant d'emblée le taux de folliculine pourrait être retenu.

Un grand pas dans cette voie a été fait grâce à la méthode spectrophotométrique des Professeurs CHEVALIER et CORNIL, mais il ne semble pas, à l'heure actuelle, que la question soit entièrement résolue.

D'ailleurs, la recherche de la folliculine ne serait pas un test *très précoce* de gravidité, puisque ce n'est que vers le 3^e ou 4^e mois que le taux augmente véritablement.

2. *La lutéine* se rencontre dès les premiers jours de la gravidité, mais elle est pratiquement difficile à identifier.

3. Le Prolan A existe au cours de la grossesse, mais aussi dans certaines lésions ovariennes et cancers génitaux.

4. Par contre, le Prolan B requiert toutes les conditions ; en effet :

a) On ne peut *pratiquement* pas le déceler dans les urines de la femme normale en dehors de la grossesse.

b) Le Prolan apparaît très précocément : dès la nidation.

c) Le taux est d'emblée très élevé.

C'est donc le Prolan B qu'il s'agit de mettre en évidence.

Origine des Hormones de la Gestation : les Prolans.

Nous venons, à dessein, d'employer le mot « Prolan ». Cependant, cette expression ne saurait s'appliquer aux hormones désignées primitivement par ASCHEIM et ZONDEK. En effet, ces deux auteurs avaient admis l'origine *hypophysaire* de leurs facteurs. Or, il semble bien que le placenta doive être considéré comme la source des hormones de la gestation : l'origine trophoblastique, n'est-elle pas révélée par l'existence des Prolans à une concentration élevée au cours de la môle hydatiforme ? Un fait est en tous cas indiscutable : *la vitalité placentaire* et non la quantité de placenta conditionne le taux hormonal. L'observation suivante en est une preuve formelle.

DOSAGE HORMONAL DANS UN CAS DE GROSSESSE EXTRA-UTERINE

Par E. VAYSSIÈRE, J. CHOSSON et V. DONNET

(Publiée en détails à la *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Marseille*, Séance du 12 décembre 1933)

Nous n'en donnons qu'un bref résumé.

Il s'agit d'une femme chez qui fut d'abord porté le diagnostic de môle hydatiforme. L'injection de 1/10 de cm³ à une lapine, n'ayant entraîné aucune modification ovarienne, devait infirmer cette hypothèse. On fit alors les diverses réactions suivantes :

14 octobre : Brouha typique avec urine et sérum.

18 octobre : On trouve 400 U. L. B. avec les urines, donc grossesse arrêtée.

25 octobre : 333 U. L. B.

6 novembre : 166 U. L. B.

8 et 11 novembre : Réaction négative avec 4 cc. et 6 cc. de sérum.

L'intervention pratiquée le 16 novembre devait révéler l'existence d'une grossesse ampullaire droite. Fœtus de 2 mois et demi macéré.

Cette observation montre la courbe régulièrement décroissante du taux hormonal, pour une *masse* placentaire inchangée.

L'expérience prouve que les Prolans possèdent une action biologique à *peu près* identique aux hormones hypophysaires, mais elles en diffèrent à plus d'un titre; c'est à ces hormones seules, d'origine *placentaire*, rencontrées dans les urines et responsables de la réaction de BROUHA, que l'on doit réserver le nom de « Prolan ».

Les hormones antéhypophysaires *vraies* ont reçu des appellations diverses : hormones, gonadotropes, gonado-stimulines, mitosines, gonadotrophines (MORICARD, Genève, 1938).

Rappelons que, suivant leur origine antéhypophysaire, urinaire ou sérique, les extraits gonadotrophiques ont des activités voisines, mais cependant différentes.

REACTION DE FRIEDMAN - A. BROUHA :

Réactions qualitatives

Le Prolan B, existe, on le sait, au cours du cycle. Cela n'enlève rien cependant à la « spécificité » du test, par suite de la concentration énorme observée au cours de la gestation, cette hormone étant indécélabable en pratique.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE. — Elle est résumée dans cette phrase de BOUC :

« Si on injecte à un animal non castré et impubère, une urine de femme gravide, on observe, après un délai variable suivant les conditions de l'expérience, au niveau de l'appareil génital de l'animal injecté, tout un ensemble de phénomènes réactionnels qu'on peut qualifier de test hormonal de gravidité ».

Il faut cependant préciser que *seules les modifications ovariennes* sont caractéristiques. Nous savons, en effet, que le Prolan B agit sur l'ovaire seul, en déclanchant ovulation et lutéinisation. D'ailleurs, il est établi que l'humeur injectée contient toujours — au cours de la grossesse — un mélange des deux Prolans. En définitive, les modifications ovariennes seront donc les suivantes :

1. Accroissement du volume des follicules ;
2. Lutéinisation ;
3. Comme la quantité d'hormones injectée est en général considérable, la réaction folliculaire brutale qui en résulte, s'accompagne d'une hyperémie marquée avec suffusions hémorragiques, le tout aboutissant à la constitution à la surface de l'ovaire de petits kystes bleus foncés, même noirs; les « taches bleues » ou « follicules hémorragiques » qui sont en réalité des corps jaunes hémorragiques.

TECHNIQUE. — Elle est, à l'heure actuelle, connue de tous. Il est un point, cependant, sur lequel nous désirons insister : *le choix de l'animal*.

Il faut absolument abandonner les animaux impubères. Le diagnostic biologique de la gestation ne repose pas sur la constatation d'une puberté précoce *provoquée*, mais comme nous venons d'y insister, sur

des modifications ovariennes. Il ne faut donc tenir aucun compte des réactions secondaires : congestion des cornes, ouverture du vagin, etc...

Or, l'expérience a montré que les ovaires ne « réagissent » bien que lorsque les follicules primordiaux ont déjà atteint un certain développement. On utilisera donc les lapines *adultes*, pesant entre 1 k. 700 et 2 kilos et dont les ovaires sont bien développés. Il n'est pas davantage nécessaire d'isoler les lapines. Un nombre considérable de réactions ont été faites avec des animaux venant directement du marchand, car il est, selon nous, une condition qui doit être systématiquement satisfaite : la laparotomie exploratrice.

Elle permet de constater l'absence congénitale des ovaires, leur développement, etc... Suivant la règle observée par la plupart des auteurs, les lapines dont les ovaires portent des corps jaunes ont été rejetées de notre expérimentation. Nous signalons toutefois que, contrairement à ce que certains ont écrit, la présence de ces corps jaunes n'empêche nullement la réaction d'avoir lieu avec ses caractères typiques ; les follicules hémorragiques apparaissent même — après injection d'urine de gestantes — chez des *lapines pleines*...

INSTRUMENTATION. — Elle doit être très simple. Il est inutile d'encombrer la technique de détails. Une planche permettra d'étendre et de fixer l'animal. Un système quelconque la maintiendra en position fortement inclinée : « en Trendelenburg ». —

Les instruments eux-mêmes sont réduits au minimum : bistouri, ciseaux, pinces, matériel de fermeture...

ANESTHÉSIES. — De nombreuses anesthésies ont été préconisées : éther, somnifène, chloralose, uréthane, anesthésie locale, etc... L'éther a été accusé de tous les

méfais, cependant les 1.500 animaux qui font l'objet de ce travail ont tous été endormis avec cet anesthésique. Deux ou trois syncopes ont été simplement notées. Nos animaux ont tous subi deux narcoses, à 48 heures de distance. Quelques-uns sont morts dans les jours suivant *la deuxième laparotomie*, mais *exceptionnellement* de complications pulmonaires. Lorsque la mort survient très tôt, avant 48 heures, c'est surtout le fait d'une urine toxique. L'éther a été chaque fois administré à l'aide d'un petit masque qu'il est très facile d'imaginer et encore plus de réaliser...

LAPAROTOMIE. — Là, encore, il semble qu'on ait pris plaisir à compliquer les choses.

Faut-il faire la laparotomie médiane ou latérale ?... A. BROUHA avait déjà préconisé la laparotomie médiane. Pour JALLEY (Th., Paris 1933), c'est « une opération traumatisante, importante, qui comporte des risques d'infection, non seulement immédiats, *rare en réalité*, car la tolérance péritonéale est remarquable, mais surtout tardifs par souillure inévitable au niveau de l'incision suturée ».

JALLEY préfère l'incision latérale gauche postérieure et il ajoute : « Il suffit, dans la grande majorité des cas, de ne voir *qu'un* ovaire. Mais si le moindre doute subsiste quant à l'interprétation de la réaction, on fera également une laparotomie droite pour voir l'autre ovaire ». Une telle conduite nous paraît illogique et compliquée.

En effet, une seule incision médiane ventrale, permet *toujours* de vérifier les deux ovaires ; de plus, cette vérification *bilatérale* s'impose — avant et après l'injection — lorsqu'on fait une réaction quantitative.

C'est donc la laparotomie médiane qu'on utilisera. Elle est vraiment trop banale pour que nous la décrivions en détails. Nous signalerons simplement qu'elle

doit être assez haute, c'est-à-dire que l'angle inférieur de la plaie doit être au moins à deux travers de doigts du pubis ; dans ces conditions, avec une incision de 6 cm. environ, les ovaires sont nettement visibles sans traumatisme. On referme péritoine et muscles en un plan au catgut fin. Des agrafes sont placées sur la peau ; elles tomberont spontanément au bout de quelque temps.

HUMEURS A INJECTER. — Les réactions ont été obtenues en utilisant soit de l'urine, soit le sérum. *L'urine* est celle de la première miction recueillie après toilette vulvaire. Nous recommandons en général à nos malades d'apporter l'urine et la lapine le matin. L'urine est donc utilisée rapidement, fraîche, sans aucune préparation, à moins d'indications particulières (1).

Le sérum a l'avantage de présenter un taux hormonal à peu près stable au cours du nycthémère. Mais il a paru à V. DONNET que la toxicité est bien plus grande que celle de l'urine et de nombreux incidents, assez souvent mortels, l'ont incité à ne l'utiliser que dans des cas bien définis.

S'il est plus logique d'utiliser le sérum «...parce que le taux de l'hormone dans le sang est une donnée d'interprétation immédiate, tandis que l'interprétation du taux de l'hormone dans l'urine doit faire intervenir le facteur encore mal connu des lois de son excrétion rénale », nous verrons pourtant que, dans *la pratique médicale courante*, l'utilisation de l'urine du matin donne des résultats suffisamment précis, même avec les réactions quantitatives (CHOSSON et DONNET).

(1) On trouvera dans la thèse de J. MABILEAU, la façon de traiter les urines toxiques.

L'INJECTION elle-même ne nous arrêtera pas longtemps. Après friction de l'oreille à l'alcool, l'injection se fera dans la veine marginale de l'oreille. Si son diamètre est moins important que celui de la médiane, elle est par contre, beaucoup plus fixe. Le matériel se compose d'une seringue ordinaire et d'une aiguille à biseau court.

Quelques *accidents* ont été notés au cours de l'injection : ils sont en général peu fréquents : Cependant, l'animal peut mourir au milieu de secousses convulsives ; quelquefois, après une polypnée et une tachycardie marquées, tout rentre dans l'ordre. Il semble qu'on puisse pallier à ces incidents en injectant très lentement et en faisant tiédir l'urine ou le sérum.

DOSES A INJECTER. — On a beaucoup discuté à ce sujet. A. BROUHA avait proposé l'injection de 5 à 8 cc. en une fois. HINGLAIS injectait quatre fois 5 à 8 cc. d'urine, à raison de deux injections par jour. GERNEZ et JALLEY, dans leur thèse, préconisent également les injections multiples. PIGEAUD était, lui aussi, partisan de hautes doses, etc... DEVRAIGNE et LORIN font deux injections de 10 cc., à 24 heures d'intervalle. BOURG fait 20 cc. en une seule fois. DE MAULDE injecte deux fois 5 cc. d'urine, etc... etc...

Nous avons utilisé, suivant les conseils de V. DONNET, la technique mixte suivante : 8 cc. par la voie intra-veineuse, 8 cc. par la voie sous-cutanée. Celle-ci permet d'apporter à l'animal un excès de Prolan, mais d'une manière moins massive, ce qui évite ainsi les incidents dus à l'injection intra-veineuse de quantités importantes d'humeur.

D'ailleurs, la pratique des dosages, où l'on n'utilise qu'une seule injection de volume en général minime, laisse prévoir que les « grosses » doses que l'on emploie

habituellement dans les réactions qualitatives sont toujours plus que suffisantes, pour obtenir le résultat escompté.

Les doses de *sérum* doivent être beaucoup moins élevées, étant donné la toxicité de cette humeur.

D'une façon générale, on peut dire que : si la lapine est suffisamment grosse (2 kilos) ; si les urines sont suffisamment concentrées, ou si l'on utilise le sérum, la dose de 2 à 5 cc. déclenche, en 48 heures, la réaction ovarienne recherchée.

LECTURE DE LA RÉACTION :

« La réaction est toujours nettement positive, ou nettement négative, il n'existe pas de résultats douteux » (PIGEAUD). C'est dire que la lecture en est très facile. On se rappellera à ce sujet que l'ovaire normal est une petite masse allongée, blanchâtre, opaque, de 1 cm. à 1 cm. 5 de longueur, effilée aux deux extrémités, dont la surface, parfaitement lisse, est parsemée de petits points : les follicules primordiaux.

Dans la réaction positive, l'ovaire est notablement augmenté de volume, il est congestionné : il renferme enfin les corps jaunes hémorragiques. Ceux-ci sont de petits kystes, bleu foncé, le plus souvent saillants, donnant à l'ovaire l'aspect classique d'une mûre. Leur gros-seur est variable, depuis le volume d'une tête d'épingle jusqu'à celui d'un petit pois. Leur nombre peut être différent d'un ovaire à l'autre.

Le plus souvent, avons-nous dit, ces follicules sont saillants. Certains auteurs font, de ce fait, un caractère inhérent aux seules « vraies réactions ». Un follicule hémorragique « non saillant » appartient-il à ce que JALLEY a appelé « une réaction anormale et douteuse » ?

Nous ne le croyons pas. V. DONNET, au cours d'une longue pratique, a pu noter un certain nombre de types de « réactions certaines ». Ils sont réunis dans le schéma suivant (coupe verticale de l'ovaire).—



Type I



Type II



Type III



Type IV

Existe-t-il d'autres « réactions anormales » ?

Pour JALLEY, ce sont :

A. Des ovaires rouges, congestionnés, avec de petites granulations rosées ou transparentes.

B. Ovaires contenant des follicules saillants, non hémorragiques (Action probable du Prolan A.).

C. Points hémorragiques non saillants.

On peut se demander si la rougeur diffuse n'est pas due, quelquefois, au « péritonisme » déterminé par le traumatisme opératoire et l'exposition à l'air des organes abdominaux.

Quant à la réaction (B), elle est vraisemblablement due au Prolan A.

Pour JALLEY, la conduite à tenir, est l'injection supplémentaire d'urine. Ainsi, dit-il, « 5 sur 6 des réactions douteuses ont été transformées en réactions valables : 4 négatives, 1 positive ».

En comparant les résultats obtenus par JALLEY, après une *injection supplémentaire* d'urine avec ceux de la clinique gynécologique, nous pouvons conclure avec MM. VAYSSIÈRE et DONNET : Les réactions (A) et (B) sont des réactions négatives ; la réaction (C) est une réaction positive.

A partir de quand la réaction est-elle positive ?

Actuellement, on admet que la réaction est positive dans les jours qui suivent la première menstruation manquante. Pour ASCHEIM, ce délai n'excède pas 3 à 4 jours. A. BROUHA a même signalé un cas après un retard de 24 heures seulement. SNOECK, LÉVY-SOLAL et DALSACE, ont publié les observations de femmes chez lesquelles le test fut pratiqué avant toute absence de règles.

En terminant, remarquons avec SNOECK que :

1° Les observations où il est fait mention d'œufs, respectivement âgés de 17 et 12 jours, au maximum, démontrent la précocité du test.

2° Les villosités chorales apparaissent vers les 13^e ou 14^e jours de gestation ; or, dès le 16^e, toute la surface externe du chorion est parsemée de villosités, et c'est à partir du moment où la nidation est effectuée que le taux du Prolan croît si rapidement.

RESULTATS

Nous nous contenterons de condenser ces résultats dans le tableau d'ensemble ci-après :

Résultats	Nombre de cas	Réaction
—	—	—
Lésions utérines ou péri-utérines (salpingo-ovarites, fibromes, kystes, etc., sans grossesse)	548	Négative

Avortements récents (sans dosage).	80	Positive
Grossesses (sans dosage) {	Grossesses normales Utérus rétroversé gravide Pyélonéphrite	450 Positive
Grossesses extra-utérines {	Arrêtées 8 En évolution . 17 Sans dosage ... 15	40 { 38 Positive 2 Négative (gros. arr.)
Avortements avec rétention placentaire (dosage) ; rétention d'œuf mort (6)	85	Positive
Môles (dosage)	20	Positive
Eclampsie (dosage)	5	Positive
Grossesses en évolution ou menaces d'avortement (dosage)	272	Positive

Ce tableau nous montre que sur les 1.500 réactions de BROUHA qui furent pratiquées, 548 fois la réponse fut négative, 952 fois elle fut positive. Or, les constatations faites dans la première série rentrent dans le cadre des lésions gynécologiques courantes : salpingites, fibromes, kystes, etc... *sans grossesse*. Dans la deuxième série, au contraire, nous pouvons constater que chaque fois que la grossesse fut confirmée cliniquement la réaction a été positive.

La réaction de BROUHA a donc fourni 100 % de réponses exactes.

Pourtant dans deux cas, il y eut discordance entre le laboratoire et la clinique. Ces deux cas ont fait l'objet d'une publication (1) que nous allons résumer.

(1) V. DONNET. - Les « erreurs » de la réaction de Brouha (*Marseille Médical*, 1936).

OBSERVATION I
Grossesse et fibrome

Test pratiqué il y a six ans, au début des recherches, pour une femme chez laquelle on soupçonne la coexistence de fibrome et grossesse.

La réponse fut *négative* et une laparotomie décidée. La gestation est constatée à l'intervention. Immédiatement, avec les urines prélevées à la fin de la laparotomie, on fait une deuxième réaction qui, cette fois, est franchement positive.

Cette « erreur » peut-elle être expliquée ?

Assez simplement, paraît-il, à la lumière des constatations ultérieures. En effet, lors de la première réaction, V. DONNET n'avait à sa disposition aucune lapine *neuve*. Or, de nombreux auteurs dont BROUHA avaient montré qu'après une réaction positive, un repos d'un mois suffisait aux ovaires de l'animal pour retrouver — en apparence — l'état normal, et, par conséquent, que la lapine pouvait à nouveau être utilisée.

C'est donc à une de ces femelles, à laquelle on fit par surcroît, une nouvelle laparotomie, que l'on injectât la première urine. On sait ce qu'il advint...

Mais la véritable explication paraît devoir être trouvée dans une communication de PIGEAUD (1) qui, ayant observé une « erreur » semblable à la précédente, fit pratiquer l'examen histologique des ovaires de l'animal : *la presque totalité de la préparation était occupée par du tissu lutéinique.*

La conclusion s'impose, logique : il ne faut utiliser que des animaux dont les ovaires soient capables de « réagir », c'est-à-dire éliminer les femelles qui ont déjà servi, et n'injecter que des lapines *neuves* et *pubères*.

(1) *Soc. Obs. et Gyn. de Lyon*, Séance du 7 mai 1934.

Cette règle, désormais suivie, aucune défaillance ne fut rencontrée dans les 1.000 cas ultérieurement observés.

OBSERVATION II

*Syndrome de pseudo-gestation associé à un fibrome
Kyste lutéinique, métrose déciduiforme, test de Brouha-Friedman*
(MOSINGER et DONNET)

Publiée en détails à la *Société de Chirurgie de Marseille*, nous ne ferons que la résumer.

Il s'agissait d'une femme de 45 ans, porteuse d'un volumineux fibrome, donnant des troubles de compression. Métrorragies depuis un an, mais avec un retard des règles d'un mois au moment du premier examen.

On pratique donc, par précaution, une réaction de Brouha ; elle s'avère positive. On fait alors un dosage et le taux se trouva être de 125 U. L. B.

Autrement dit, s'il y avait grossesse, celle-ci était indiscutablement arrêtée.

L'intervention montra, d'ailleurs, la coexistence d'un fibrome et d'un kyste lutéinique dont on sait très bien, aujourd'hui, qu'ils s'accompagnent souvent d'une hyperprolanémie.

Nous concluerons avec V. DONNET :

Les « erreurs » de la réaction de BROUHA, ne sont pas des *défaillances* de la méthode. Elles sont la conséquence :

- 1° D'une technique défectueuse ;
- 2° D'un vice d'interprétation.

« On sait qu'il peut exister, dans l'organisme, à certaines périodes de la vie génitale : ménopause, ou de l'évolution de quelques affections hypophysaires, néoplasies utérines, etc., et en *dehors de toute gestation*, une substance lutéinisante, dont le taux, en général peu élevé, est compris, comme nous le verrons plus loin,

dans la zone des « résultats incertains » de 0 à 150 U. L. B. ».

« Quelle que soit son origine elle se manifeste comme l'hormone de grossesse, par l'apparition sur les ovaires de l'animal de follicules hémorragiques ».

« On évitera ces résultats, apparemment paradoxaux, en proscrivant de la pratique courante du test, l'injection à la lapine de grosses doses de liquides (urines) ».

« Lorsque la dose injectée dépasse 10 à 15 cc. et qu'une réaction *positive* ne cadre pas avec les données de la clinique, il faut pratiquer un dosage des hormones gonadotropes » (V. DONNET).

Indications de la méthode :

Le tableau précédent nous dicte ces indications. Nous ne ferons que les mentionner, car elles sont à l'heure actuelle, connues de tous.

1° En premier lieu, c'est évidemment le diagnostic de la grossesse normale, soit qu'on désire être fixé précocement, ou que l'examen de la malade soit difficile (obésité), soit qu'il s'agisse de femmes mal réglées.

On sait que, la vulgarisation excessive de la méthode ayant entraîné certains abus, le Syndicat des Médecins de la Seine a émis le vœu suivant : «...qu'il soit interdit aux laboratoires de pratiquer les épreuves biologiques de grossesse sans prescription du médecin praticien et interdit à toute personne autre que le médecin de proposer, sous quelque forme que ce soit, les recherches biologiques ».

2° En cas d'utérus gros et saignant.

3° Pour différencier un utérus gravide d'une tumeur abdominale : fibrome, kyste.

4° En cas de coexistence d'une gestation avec : fibrome, kyste.

5° Dans les troubles de la statique utérine (rétroversion et gravidité).

6° En cas de grossesse ectopique. Nous y reviendrons à propos des dosages.

7° En cas de vomissements incoercibles.

8° Enfin, on connaît l'importance médico-légale de la réaction : viol, fausse accusation d'avortement, désaveu de paternité, etc...

La méthode biologique permet, en outre, le diagnostic de rétention placentaire et d'œuf mort, de môle hydatiforme, de chorio-épithéliome. Mais ces faits relèvent surtout des méthodes quantitatives que nous allons maintenant envisager.

REACTIONS QUANTITATIVES :

DOSAGES DES PROLANS

Qu'entend-on par réaction positive ? Cela veut dire qu'il existe dans l'organisme maternel des villosités choriales vivantes. Par conséquent, le test pourra s'observer en cas de : rétention placentaire, rétention d'œuf mort, grossesse normale ou extra-utérine, môle hydatiforme, etc... Dans tous les cas, la réaction est *qualitativement* identique à elle-même, c'est-à-dire que si *la quantité d'humeur injectée est suffisante*, on notera dans tous les cas l'apparition de follicules hémorragiques.

Considéré sous cet angle, le test ne nous permettra donc pas de faire le départ entre les affections ci-dessus énumérées.

Comment les différencier ? — Une tentative dans ce sens avait été faite par ASCHEIM et ZONDEK, qui intro-

duisirent la notion de « quantité d'hormones » en définissant l'unité souris.

Mais la méthode ne devint praticable que lorsqu'on put utiliser la lapine. A la suite de leurs travaux, BRINDEAU H. et M. HINGLAIS ont posé, en 1932, le principe du titrage sur la lapine et défini l'unité-lapin.

La voici : « C'est la plus petite dose d'hormone qui, en une seule injection intra-veineuse, chez une lapine de deux kilos, fait apparaître en 48 heures au moins, un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires ».

A la suite de nombreux dosages, ces auteurs établirent une première échelle de concentration :

De 0 à 500 U. L. : grossesse arrêtée.

De 1.000 à 4.500 U. L. : grossesse en évolution.

De 30.000 à 100.000 U. L. et au dessus : môle et complications.

WEEMERSCH, BOURG et ROCMANS avaient, en 1933, proposé une autre unité : « la plus petite quantité d'hormone qui, injectée dans les veines d'une lapine impubère, pesant 1.400 ou 1.600 grammes, provoque, au bout de 48 heures, une « réaction-limite ». Celle-ci est caractérisée par l'apparition souvent, mais pas toujours, unilatérale, de follicules hémorragiques, petits, peu nombreux (2 à 3), caractérisée aussi par une tuméfaction légère de l'ovaire, et une congestion minime de l'utérus ».

Nous laissons, dit J. MABILEAU dans sa thèse, à J. CHOSSON et V. DONNET, le soin de relever son caractère d'imprécision évidente. « Il suffit de lire cette définition pour voir qu'elle est faite de termes dont chacun appelle des précisions complémentaires. Elle a donc le grand inconvénient de laisser une trop grande latitude aux expérimentateurs dans l'interprétation des résultats et de rendre difficilement comparables entre eux les chiffres obtenus par des observateurs différents ».

Par conséquent, BRINDEAU et HINGLAIS ont rendu la méthode essentiellement pratique en proposant leur unité-lapine aujourd'hui adoptée en France.

Principe du dosage. — Il consiste à injecter plusieurs animaux avec des *quantités différentes* de l'humeur à étudier et à rechercher l'apparition chez l'un d'entre eux « d'un follicule hémorragique sur l'un des deux ovaires ». Si N. cc. est la quantité d'humeur injectée, ayant entraîné cette réaction, on en conclut — *par définition* — que N. contient 1 U. L. Il est donc très facile, par une simple règle de trois, de ramener la concentration au litre, car l'échelle de BRINDEAU et HINGLAIS a été ainsi établie.

Méthodes de dosage :

Nous laisserons de côté la méthode HINGLAIS-BROUHA qui utilise le souriceau.

Technique. — Pour BRINDEAU et HINGLAIS, il y a avantage à utiliser le sérum. « Il peut exister dans l'urine certaines substances à action empêchante, exceptionnellement d'ailleurs, ce qui ne se retrouverait pas dans le sérum ».

L'injection sera faite en une seule fois, dans la veine marginale de l'oreille. La quantité de sérum à injecter sera diluée dans 5 cc. de solution physiologique. Mais on ne peut donner une réponse *exacte* en 48 h., que si l'on a à sa disposition un grand nombre de lapines. De plus, certaines malades apportent volontiers leur urine, mais se refusent à se laisser ponctionner leur veine. Chez certaines personnes particulièrement grasses, cette ponction peut, parfois, être difficile.

Il était donc intéressant de connaître les résultats qu'on pouvait attendre de l'étude de l'urine. BRINDEAU

et HINGLAIS avaient d'ailleurs précisé, eux-mêmes, que l'urine du matin avait une concentration à peu près égale à celle du sérum. Cette remarque fut le point de départ des recherches de CHOSSON et DONNET.

« CHOSSON et DONNET, écrit DE MAULDE dans sa thèse, pratiquant des dosages sur l'urine du matin, ont exposé une excellente technique en ce qui concerne les doses des injections. Cette technique permet d'arriver très rapidement à la dose unité en évitant l'emploi d'un nombre excessif d'animaux ».

Les auteurs ont envisagé deux cas (1) :

Premier cas. — Les renseignements cliniques sont assez précis pour qu'il soit possible d'en déduire une approximation sur la quantité de liquide à injecter.

On injecte alors à 3 ou 4 animaux des quantités différentes du même échantillon, échelonnées dans les limites de probabilité entre lesquelles on pense pouvoir situer la dose optimale susceptible de provoquer l'apparition d'un follicule sur un ovaire, au bout de 48 heures, il est fréquent de trouver une lapine donnant la réaction unité.

Dans les cas les moins favorables, on retire au moins de cette recherche une *approximation* suffisante qu'il sera facile, au besoin, de préciser par un deuxième dosage.

Deuxième cas. — Les renseignements cliniques sont imprécis, ou bien le nombre d'animaux dont on dispose est trop restreint pour permettre des injections simultanées.

On procède alors en deux étapes : dans un premier temps, on injecte à une lapine 5 cc. de liquide à doser. On examine les ovaires au bout de 48 heures :

(1) *Presse Médicale*, n° 44, 2 juin 1934.

A. La réaction est négative : on injecte une quantité très supérieure (5 à 10 cc.).

B. La réaction est positive : on injecte des doses décroissantes jusqu'à l'apparition du follicule unique recherché.

Grâce à cette technique, CHOSSON et DONNET ont montré que les résultats obtenus avec l'urine du matin étaient comparables à ceux que fournit l'étude du sérum.

Mais il n'est pas *toujours utile en pratique d'être fixé sur le chiffre exact de la concentration*. Pour le clinicien, un résultat global suffit, et il se contentera, la plupart du temps, de connaître les trois éventualités suivantes :

Grossesse en évolution.

Mort de l'œuf.

Grossesse pathologique.

Aussi V. DONNET a-t-il simplifié encore la méthode et utilise-t-il depuis longtemps déjà, la technique suivante :

3 lapines de 2 kilos, dont les ovaires ont été minutieusement vérifiés, reçoivent respectivement les doses suivantes :

1^{re} lapine : 1/20 cc. ; 2^e lapine : 1/2 cc. ; 3^e lapine : 2 cc.

Si les lapines : 1, 2, 3 sont positives, on conclut :

Probabilité de grossesse pathologique.

Si les lapines : 2 et 3 sont positives :

Grossesse normale en évolution.

Si 1, 2, 3 sont négatives : probabilité d'arrêt de grossesse.

Cette technique convient particulièrement aux cas où aucun renseignement d'ordre clinique n'accompagne la demande de la réaction.

Résultats :

Le dosage du Prolan est, à l'heure actuelle, une méthode courante permettant dans certains cas de prendre des décisions opératoires importantes ou, au contraire, de les différer.

Il nous reste à examiner les taux que l'on rencontre au cours de la grossesse et de ses complications, ou de certaines affections gynécologiques.

Nous avons précédemment signalé la première échelle de BRINDEAU et H. et M. HINGLAIS. Or, dans leur revue d'ensemble parue dans la *Presse Médicale* en 1933, il n'était rapporté aucun cas de dosage pratiqué au cours d'un avortement.

Ce problème fut particulièrement étudié par CHOSSON et DONNET. Il était intéressant de savoir si l'expulsion brutale du fœtus provoquait une chute suffisamment rapide du taux des Prolans, permettant ainsi de faire ce qu'ils avaient appelé « le diagnostic biologique de l'avortement ». Voici leurs conclusions :

« Le taux de l'hormone s'abaisse très vite dès que le fœtus a succombé ou a été expulsé.

« Il ne paraît pas y avoir de relation entre la concentration et le nombre de jours écoulés depuis l'expulsion foetale ».

Ces résultats leur permirent de modifier légèrement l'échelle primitive de BRINDEAU-HINGLAIS, voici comment :

De 0 à 100 U. L. : Aménorrhée, troubles de la ménopause, rétention d'œuf mort ou placentaire, *très ancienne*.

De 100 à 700 à 800 U. L. : Grossesse arrêtée.

De 800 à 1.000 : Zone d'interprétation délicate *sur un seul dosage*, étant donné le voisinage de la limite inférieure de la grossesse en évolution.

De 1.000 et au-dessus : On retrouve l'échelle de BRINDEAU-HINGLAIS.

Au Congrès de Gynécologie d'Alger (1935), BRINDEAU et HINGLAIS proposaient une nouvelle échelle :

De 0 à 150 U. L. : Zone de causes d'erreur.

De 150 à 500 à 700 U. L. : Rétention d'œuf mort.

De 1.000 à 7.500 U. L. : Grossesse normale en évolution.

De 10.000 à 45.000 U. L. : Hyperactivité placentaire (vomissements incoercibles).

De 60.000 à 300.000 U. L. et au delà : Môle certaine.

La limite supérieure de la grossesse normale paraît s'étendre aux environs de 10 à 12.000 U. L. B.

Il existe donc :

1° Une zone d'hypo-activité placentaire : de 750 à 1.500 : menace d'interruption de la grossesse, tendance à l'avortement.

2° Une zone de grossesse normale : au-dessus de 3.000 U. L. B., l'œuf paraît définitivement sauvé.

3° Une zone d'hyperactivité placentaire.

Comme on le voit, les auteurs ont subdivisé leurs zones primitives. Comme J. CHOSSON et V. DONNET, ils admettent une première zone de résultats incertains, région importante en pratique, puisque, de plus en plus, on signale des réactions « faussement positives » et que, seul le dosage permettra d'éliminer l'existence d'une grossesse.

Entre 700 et 1.000, BRINDEAU et HINGLAIS reconnaissent aussi une zone intermédiaire où il est difficile de conclure sans risque, soit à la mort de l'œuf, soit à l'évolution de la grossesse.

Seule, croyons-nous, une deuxième réaction pratiquée à plusieurs jours d'intervalle, permettra de lever le doute. Mais un fait demeure acquis : entre 150 et 500 à 700 U. L., l'œuf est mort ou le fœtus expulsé. On entrevoit, tout de suite, l'importance considérable de cette notion, en clinique, et les dosages pratiqués à l'Hôtel-Dieu, nous permettent d'affirmer que cette zone « d'hypo-activité » placentaire (BRINDEAU et HINGLAIS) est une *zone sûre* (E. VAYSSIÈRE et V. DONNET).

En est-il de même de la zone « d'hyperactivité » ? Il semble bien que non, car si au-dessus de 60.000 U. L. la dégénérescence molaire est certaine (BRINDEAU et HINGLAIS), il est des cas indiscutables de môle avec un taux bien inférieur. D'autre part, on connaît des observations de grossesse, avec concentrations hormonales élevées, sans vomissements incoercibles et sans altérations placentaires.

Il existe donc au voisinage de la limite supérieure de la région correspondant à la grossesse en évolution, une troisième zone intermédiaire d'interprétation délicate. Là peuvent se situer en effet : vomissements incoercibles, ou môles à vitalité ralentie. Il semble, dans ce cas, qu'il faille se contenter du terme général « d'hyperactivité placentaire » ou de celui de grossesse pathologique et laisser au clinicien le soin de prendre une décision. « Le laboratoire indique la zone d'alarme, la clinique doit trancher en dernier ressort » (E. VAYSSIÈRE et V. DONNET).

INDICATIONS

Dans quelles circonstances devons-nous utiliser les méthodes quantitatives ?

Dans quatre cas surtout, le dosage est appelé à rendre les plus grands services.

1° *Evolution ou arrêt d'une grossesse.*

Nous avons déjà insister sur l'importance pratique d'une telle notion. Aussi conçoit-on que les auteurs aient réalisé de nombreux dosages pour définir les limites de l'évolution de la gestation.

Nous nous contenterons de renvoyer aux pages précédentes pour la discussion des « zones délicates d'interprétation ».

Grossesse en évolution :

On admet, à l'heure actuelle, que la concentration hormonale au cours d'une grossesse normale, varie entre 1.000 et 10.000 à 12.000 U. L. B.

Au cours de leurs premières recherches, MM. VAYSSIÈRE, CHOSSON et DONNET, REMLINGER et BAILLY, etc... avaient noté, dans l'urine, des taux compris entre 1.000 et 4.500 U. L. B. BRINDEAU et HINGLAIS avaient trouvé, en ce qui concerne le sérum, des chiffres compris entre ces mêmes limites. Les nombreuses réactions quantitatives effectuées par la suite, ont montré la nécessité « d'élargir » la limite supérieure. Les derniers dosages effectués, par V. DONNET, à la clinique gynécologique, se rapprochaient d'ailleurs de ceux de BRINDEAU et HINGLAIS : 7.500 U. L. B. à 8.000 U. L. B. dans plusieurs cas.

L'importance des réactions quantitatives est mis en relief par l'observation suivante :

MENACE D'AVORTEMENT ET REACTION DE BROUHA

V. DONNET (*Résumé*)

M..., 28 ans, entre le 1^{er} septembre 1934, salle Garnier (Pr VAYSSIÈRE) pour métrorragies et douleurs dans le bas-ventre.

7 grossesses, dont 3 avortements provoqués : le dernier, suivi d'infection puerpérale.

8^e grossesse actuelle. D. R. 7-10 juin 1934.

Après un retard de 20 jours, elle pratique une injection intra-utérine (?) d'eau iodée. Tentative renouvelée deux fois. Elle absorbe en même temps trois cachets de quinine. Résultats : quelques pertes et douleurs abdominales. 5 à 6 jours plus tard : sonde intra-utérine.

Du 22 au 24 août : injections d'eau savonneuse, 8 à 10 poires, 2 fois par jour ; évacuation de quelques glaires sanguinolentes.

Le 28 août, nouvelle sonde qui entraîne une douleur intense et une hémorragie qui l'oblige à se faire hospitaliser.

Examen : Utérus de 3 mois. Les pertes diminuent, la malade quitte l'hôpital 10 jours après.

Le 17 septembre, nouvelle sonde et injection de Dakin.

Le 18 : Température 38°5, quelques pertes. Hospitalisation.

Toucher identique, mais on a quelques doutes sur la vitalité de l'œuf.

On fait un Brouha quantitatif : *taux compris* entre 1500 et 2000 U. L. B., donc grossesse en évolution.

On décide d'attendre. La grossesse a continué et l'accouchement a lieu à terme. Enfant en parfaite santé.

Arrêts de grossesse. — Le dosage des Prolans dans les arrêts de grossesse et la rétention d'œuf mort a été particulièrement étudié en France par BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS, CHOSSON et DONNET.

BRINDEAU et HINGLAIS rapportent en 1933, 17 dosages pratiqués dans des cas d'œufs morts. Les résultats trouvés s'inscrivent entre 53 U. L. et 5 à 700 U. L. par litre de sérum.

Après la mort du fœtus in utero, il est noté que la disparition de l'hormone est beaucoup plus lente qu'après l'expulsion normale à terme.

En 1934, CHOSSON et DONNET rapportent à leur tour 32 observations de dosages dans 25 avortements utérins et 7 grossesses ectopiques arrêtées. Ces dosages ont été effectués avec l'urine du matin. Nous avons vu plus haut leurs conclusions. Actuellement, à la suite de nombreux cas observés, la majorité des auteurs admet

qu'au-dessous de 500 U. L. B., l'arrêt de la grossesse peut être considéré comme certain.

2° *Grossesse extra-utérine.* — « Il est bien entendu qu'il ne saurait être question ici de ruptures tubaires, avec hémorragie cataclysmique. Ces cas ressortissent à la chirurgie abdominale d'urgence ; ils doivent être, avant tout, résolus par la clinique, le chirurgien ayant mieux à faire que de perdre un temps précieux à faire des recherches biologiques » (J. CHOSSON et V. DONNET). Mais en l'absence d'accidents menaçants et dans les cas de coexistence de signes de grossesse avec une masse annexielle, ou dans certaines affections simulant la grossesse ectopique, la réaction biologique sera d'un incontestable secours.

Elle affirmera — ou infirmera — l'existence d'une gestation et surtout son *évolution*. C'est là un fait *capital* qui peut modifier la conduite à tenir. Il semble qu'on puisse résumer ainsi les indications :

Lorsqu'une concentration correspondant à une grossesse *en évolution* coïncide avec des signes cliniques de grossesse extra-utérine, l'intervention s'impose sans retard ;

Lorsque le dosage indique une grossesse arrêtée, l'intervention peut être différée ; mais on sait que les malades ne sont pas, cependant, à l'abri de complications hémorragiques ;

Si la réaction est négative avec une dose d'humeur injectée supérieure à 10 cc., on peut affirmer l'arrêt de la grossesse et se contenter, la plupart du temps, d'une thérapeutique médicale.

3° *Môle et complications.* — Dans les 20 cas de môle pour lesquelles V. DONNET a été amené à pratiquer un dosage, les chiffres les plus extrêmes ont été trouvés :

de 18.000 U. L. B. à 80.000 U. L. B. Ces résultats confirment donc ceux observés par la majorité des auteurs, à savoir : la concentration élevée en Prolans en cas de dégénérescence des villosités choriales. Mais, comme y ont insisté BRINDEAU et HINGLAIS, il peut être difficile d'affirmer biologiquement l'existence d'une môle puisque certaines d'entre elles, à vitalité ralentie, ne se révèlent que par des taux relativement bas : 18.000, 20.000, 30.000 U. L. B., chiffres qu'on peut rencontrer dans certains cas « d'hyperactivité placentaire » *sans môle*.

De là l'existence de cette zone d'interprétation délicate que nous avons signalée à la limite supérieure de la grossesse normale.

La plupart des malades faisant l'objet de nos observations furent suivies : il n'a jamais été constaté de chorio-épithéliome. Dans tous les cas, la méthode utilisée fut celle mise au point par BRINDEAU et HINGLAIS et à laquelle nous renvoyons (P. M., 1935, n° 51).

L'importance du dosage devient alors capital lorsqu'une nouvelle grossesse survient chez une femme ayant présenté antérieurement une môle. En voici une observation :

MOLE HYDATIFORME ET REACTION DE BROUHA

V. DONNET (*Résumé*)

M^{me} C... entre, la première fois, salle Garnier (P^r VAYSSIÈRE) le 3 avril 1933, pour métrorragie. Avortement : curetage.

De nouveau admise le 22 juillet : métrorragie. Môle typique : curage digital. La paroi utérine gauche est suspecte. Le lendemain du curage : dosage 18.000 U. L. B. La malade est perdue de vue.

Revient pour la troisième fois avec à nouveau : métrorragie, perte de sang, noires. Etant donné l'antécédent, on pouvait logiquement penser à une dégénérescence molaire. On pratique un dosage avec 4 lapines réparties en deux groupes :

Les deux premières reçoivent : 2/10 cc. et 4 cc. La réaction est négative avec 2/10 cc. et positive avec 4 cc. On éliminait donc la môle ou ses complications.

Les autres reçoivent : 3/4 cc. et 1/2 cc. Avec 3/4 cc., on note l'apparition d'un follicule hémorragique ; avec 1/2 cc., l'existence d'un gros follicule à contenu séreux.

L'unité se trouve donc contenue dans les 3/4 de cc., le taux est : 1.300 U. L.

On avait donc affirmé :

1° L'absence de môle, mais l'existence d'une grossesse ;

2° L'évolution de la grossesse, mais la *menace d'avortement*.

4. *Grossesses pathologiques*, et les états dits « d'hyperactivité placentaire » parmi lesquels il faut placer, semble-t-il, les vomissements incoercibles, certaines toxicoses, etc...

CONCLUSIONS

1. L'étude que nous avons faite de la réaction d'A. BROUHA, nous montre qu'elle remplit les conditions requises pour devenir un test parfait de grossesse :

a) Elle est *constante*. Nous avons vu qu'une seule fois sur 1.500 au début des recherches, on l'a trouvée en défaut. Nous avons pu d'ailleurs expliquer cette « erreur » et montré qu'il ne s'agissait pas d'une défaillance de la méthode.

b) Elle est *spécifique*. On observe pourtant, quelquefois, une réaction positive au cours de certains syndromes hypophysaires ou affections gynécologiques telles que kystes lutéiniques ; mais dans ces cas, le *taux* de l'hormone est toujours faible — 200 U. L. B. environ —

c) Elle est *précoce*. Elle apparaît dès la nidation de l'œuf, par conséquent peut s'observer avant tout arrêt de règle.

d) Elle est d'une *technique facile*.

e) Elle donne des *résultats rapides et indiscutables*.

2. Les modifications ovariennes de l'animal injecté, sont dues à l'action d'une substance dont les propriétés sont *voisines* de celles de l'hormone antéhypophysaire, et qui apparaît électivement dans les urines de la femme dès le début de la gestation.

3. Parmi les méthodes propres à mettre en évidence les Prolans, celle de FRIEDMAN-A. BROUHA offre le maximum d'avantages.

Les résultats se sont montrés, jusqu'ici, exacts dans 100 % des cas.

4. La technique en est simple. Prendre une lapine de 2 kilos environ, pratiquer une laparotomie médiane de contrôle. Vérifier l'absence de follicules hémorragiques. Injecter 7 à 8 cc. d'urine à examiner dans la veine marginale de l'oreille. Laparotomiser une seconde fois l'animal : il n'y a plus qu'à lire la réponse.

Rejeter tout animal ayant déjà reçu du sérum ou de l'urine, surtout si la réaction antérieure avait été positive.

5. Les termes « réaction positive » ou « réaction négative » n'ont qu'une valeur *relative*, s'ils ne sont point accompagnés de la quantité de liquide injecté.

6. Les méthodes de dosage des Prolans doivent s'imposer de plus en plus à l'attention du praticien : l'évaluation de la concentration dans le sérum (BRINDEAU et HINGLAIS), ou même dans les urines du matin (CHOSSEON et DONNET), permet d'affirmer avec certitude l'évolution ou l'arrêt d'une grossesse.

Nous ne croyons pas, comme le pense DE MAULDE, que le dosage des Prolans reste l'apanage de laboratoires spécialisés ; il demande cependant la collaboration d'un opérateur entraîné à ces techniques.

7. Il faut se méfier des expressions « réaction fortement positive » ou « faiblement positive ». C'est ainsi que dans le premier cas, on ne peut d'emblée conclure à une grossesse en *évolution* et, à plus forte raison, à une môle. On ne doit pas en effet préjuger de la richesse des urines en principe actif d'après le *nombre des follicules hémorragiques* ou l'intensité de la réaction. Autrement dit, on n'a pas le droit de parler de dosage *tant qu'on ne l'a pas fait*.

8. Il est des réactions négatives qui sont l'équivalent d'un dosage.

Ainsi, l'injection de 5 cc. n'amenant aucune modification ovarienne, on sera en droit de conclure *d'emblée*, si la grossesse paraît certaine par ailleurs, à une évolution interrompue — rétention d'œuf mort. Mais dans ce cas, il se pourrait qu'une dose plus élevée déterminât l'apparition de follicules hémorragiques.

9. Comme l'a écrit DEVRAIGNE, le diagnostic biologique de la grossesse « apporte au clinicien l'appui le plus précieux, puisqu'il est presque, à coup sûr, pathognomonique, comme l'est une hémoculture positive en bacille typhique, un ensemencement positif d'angine diphtérique, un diagnostic par examen des éléments figurés du sang de splénomégalie leucémique ».

Vu et approuvé,
Le Président du Jury :
E. VAYSSIÈRE.

Vu et approuvé,
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 26 décembre 1939
Le Recteur : E. GAU

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ACCART. — *Thèse* Lyon, 1936.
- ADAMANTIADIS. — « Contribution à l'étude du diagnostic humoral de la grossesse » (*Thèse* Paris, 1931).
- ASCHEIM, PORTES et MAYER. — « Les hormones gonadotropes » (*Ann. d'endocrinologie*, T. I. n° 1, mars 1939).
- BAILLET. — *Thèses*, Paris, 1933-34.
- BESNARD. — *Th. Paris*, 1934.
- BEX. — « Contribution à l'étude du diagnostic précoce de la grossesse par le test hormonal lapine » (*Thèse*, Bordeaux, 1932).
- BINET (L.), VERNE (J.) et LUXEMBOURG (M^{lle} R.). — « Les mélanocytes de l'écaille du poisson, réactif in vitro pour le diagnostic de la grossesse (*C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1934, T. CXVI, p. 1.241).
- BLANCHE. — « Etude sur les causes d'erreur de diagnostic de la grossesse par le test de Friedman » (*Thèse* Bordeaux, 1935).
- BOURG. — « Gynécologie et Obstétrique » 37. p. 344-358, mai 1938.
- BOUSQUET (J.). — (*Thèse*, Lille, 1935).
- BRINDEAU et HINGLAIS (H. et M.). — « Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones préhypophysaires chez la lapine adulte (*C. R. Soc. Biol.*, 12 nov. 1932, T. CXI, p. 582, 19 nov., p. 604).

(1) On trouvera une importante Bibliographie, jusqu'en 1937, dans la thèse de DE MAULDE. Nous ne signalons, ici, que les principales publications.

- « Etude quantitative des hormones préhypophysaires » (*Presse Médicale*, 3 mai 1933).
- « Recherches sur les propriétés physiologiques du Prolan » (*Presse Médicale*, 1934, n° 85).
- (*Presse Médicale*, 1935, 26 juin).
- (*J. de Chirurgie*, 1938, n° 6.)
- « Prolan et pathologie gravidique » (*Journ. Médic.*, 1937).
- (*Presse Médic.*, 22 février 1939).

- BROUHA. — « Lobe antérieur de l'hypophyse et la sécrétion ovarienne » (*Leçons du jeudi soir, à la clinique Tarnier*, 6^e année 1929, T. 8).

- BROUHA (Adèle). — « Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse » (*VII^e Congrès, Assoc. des Gyn. et Obst. de langue française*, oct. 1931 - *Paris Médic.*, mai 1931).

- BROUHA et HINGLAIS. — « Le diagnostic de la grossesse par la réaction de Brouha - Hinglais - Simonnet » (*Gyn. et Obst.*, T. XXIV, n° 1, juillet 1931).

- CHEVALLIER, CORNIL et VERDOLLIN. — « La détection de l'hormone oestrogène dans l'urine de femme enceinte par la méthode spectrophotométrique » (*Bull. et Mém. de l'Acad. de Méd.*, n° 29, T. CXIV, 30 juillet 1935).

- CHOSSON et V. DONNET. — « Valeur de la réaction de Brouha dans le diagnostic de la grossesse extra-utérine » (*Soc. de Chir.*, Marseille, 1^{er} mai 1933).
- « Diagnostic biologique de l'avortement » (*Soc. Chir.*, Marseille, 26 juin 1933).
- « Utilisation de la réaction de Brouha dans le diagnostic gynécologique » (*Congrès de Chirurgie*, Paris, oct. 1933).

- CHOSSON, COUSIN et DONNET. — « Utilisation quantitative de la réaction d'A. Brouha dans trois cas de grossesse extra-utérine » (*Soc. de Chir.*, Marseille, 17 juillet 1933).

- CHOSSON et V. DONNET. — « Dosage de l'hormone gravidique en vue des arrêts de grossesse » (*Presse Médic.*, 1934, n° 85)

- CHOSSON et DONNET. — « Réflexions à propos de 100 cas de réactions de Brouha quantitatives » (*Soc. Chir. Marseille*, 15 juillet 1935).
- COURRIER. — « Les hormones sexuelles femelles » (*Soc. Biol.*, 22-23 mai 1931).
- DEVRAIGNE et AGASSE-LAFONT. — « Etat actuel du diagnostic biologique de la grossesse » (*Monde Médic.*, 1^{er} nov. 1935).
- DONNET. — « Môle hydatiforme et réaction de Brouha » (*Marseille Médic.*, 26 février 1935, n° 6).
- « Menace d'avortement et réaction de Brouha » (*Marseille Médic.*, 26 février 1935, n° 6).
- « Les « erreurs » de la réaction de Brouha » (*Marseille Médic.*, 73, n° 6, février 1936, p. 267).
- ESCARRAS A. — « Hormones gonadotropes dans le cancer du col de l'utérus » (*Thèse Marseille*, 1934).
- FONTE DE REZENDE J. — « Le test cutané de Gilfillen et Gregg pour le diagnostic de la grossesse » (*Soc. obst. et gyn. de Paris*, n° 3, mars 1939).
- GERNEZ L. — « Diagnostic biologique de la grossesse » (*Thèse*, Lille, 1932 - *Echo Médic. du Nord*, 20 janvier 1937).
- GILLET B. — *Thèse Paris*, 1934.
- HALLION. — « Hypophyse et ovaire » (*Rapport au premier Congrès de la Soc. Franç. de Gynéc.*, Paris, octobre 1932).
- HENNEQUIN. — « Hormones génitales femelles et diagnostic biologique de la grossesse » (*Revue Médicale de l'Est*, n° 20-22. 15 oct., 15 nov. 1934).
- HINGLAIS. — « Diagnostic biologique de la grossesse » (*Leçons du jeudi soir à la clinique Tarnier*, 7^e année, 1930).
- HINGLAIS H. — *Leçons du jeudi soir à la clinique Tarnier*, 10^e année. 1933.
- JALLEY. — *Thèse Paris*, 1933.
- LAVIRON P. — « Contribution à l'étude du diagnostic de la grossesse en médecine légale par les méthodes biologiques » (*Thèse Lyon*, 1931).

LEHER F. — *Thèse* Strasbourg, 1935.

LORIN M.-Th. — *Thèse* Paris (Pharmacie), 1937.

MABILEAU J. — « Evaluation quantitative des gonadotrophines sériques dans le diagnostic de la gestation et en particulier des gestations extra-utérines » (*Thèse* Paris, 1939).

DE MAULDE. — « Le diagnostic biologique de la grossesse » (*Thèse* Toulouse, 1936-37, n° 18).

MAZER et HOFFMAN. — « Les trois tests hormonaux de la grossesse : leur valeur clinique » (*Th. J. of the Amer. Med. Assoc.*, T. XCVI, n° 1, janvier 1931).

MOSINGER, VERDEUIL et CASALTA. — « Réaction biologique dans les cas de grossesse extra-utérine » (*Bull. Soc. Obst. et Gynec.*, février 1935).

MOSINGER et DONNET. — « Syndrome de pseudo-gestation associée à un fibrome (Kyste lutéinique, métrose déciduiforme. *Test de Brouha-Friedman*) - (*Soc. Chir., Marseille*, 1^{er} juillet 1935).

PRIETO M. — *Thèse* Paris, 1934).

REMLINGER et BAILLET. — « La pratique du diagnostic biologique de la grossesse » (*Soc. de Méd. Légale de France*, 8 juin 1936).

RISACHER. — « Diagnostic biologique de la gestation » (*Ann. de la Fac. franç. de Beyrouth*, 1^{re} année, n° 2, mars 1932).

RIVOIRE. — « Hormones génitales et grossesse » (*Presse Méd.*, 29 avril 1931).

ROTHMANN. — *Thèse* Nancy, 1934.

SIMONNET. — « Le diagnostic hormonal de la grossesse » (*Journées Médic.*, 1937).

SNOECK. — « A partir de quelle époque de la grossesse la réaction d'Asheim-Zondek devient-elle positive ? (*Bruxelles-Médic.*, n° 36, 9 juillet 1933).

VAYSSIÈRE et DONNET. — « De la détection biologique des hormones gravidiques » (*Marseille Médic.*, n° 5, 1936).

- VAYSSIÈRE, CHOSSON et DONNET. — « Diagnostic biologique de l'avortement » (*Soc. Obst. et Gynéc.*, Marseille, 14 nov. 1933).
- VERDEUIL. — « A propos de la réaction de Brouha-Friedman. Humeurs injectées, voies d'injection » (*Bull. Soc. Obst.* Paris, mai 1934).
- VORON et PIGEAUD. — « Diagnostic de la grossesse » (*Lyon Méd.*, n° 20, 15 mai 1932).
- WEEMERSCH, BOURG et ROCMANS. — « Essai de dosages de la gravidine à divers stades de grossesses normales et pathologiques » (*Soc. Belge d'Obst. et Gynéc.*, 7 janvier 1933).
- ZONDEK. — « La réaction hormonale de la grossesse dans l'urine humaine et animale » (*Klin. Woch.*, n° 48, 29 nov. 1930, p. 2285).
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER	15
Historique	15
Réactions hormonales diverses	17
CHAPITRE II	21
La Réaction de Friedman - A. Brouha	21
Rappel Physiologique	21
Origine des hormones de la gestation	24
Réactions qualitatives	25
Principe de la méthode	26
Technique	26
Humeurs à injecter	29
Résultats	33
Indications	37
Réactions quantitatives	38
Principe du dosage	40
Technique	40
Résultats	43
Indications	45
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	55

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
